

## **IMMUNITE CELLULAIRE**

*Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI*

### **PLAN**

#### **INTRODUCTION**

#### **PRESENTATION ET RECONNAISSANCE DE L'ANTIGENE**

#### **ACTIVATION LYMPHOCYTAIRE**

#### **PHASE EFFECTRICE DE LA REPOSE CELLULAIRE**

- I- Rôle des lymphocytes T helper= auxiliaires activés : CD4**
- II- Rôle des lymphocytes T cytotoxiques= cytotoxicité T dépendante**
- III- Les lymphocytes T supresseurs (CD8+)**
- IV- Cytotoxicité indépendante des lymphocytes T cytotoxiques**
  - A- Cytotoxicité des cellules NK**
  - B- Cytotoxicité des cellules K**
  - C- Cellules LAK**
- V- Autres cellules non spécifiques :**
  - A- Rôle fondamentale des macrophages**
  - B- Rôle des PNN**

#### **EXPLORATION**

# IMMUNITE CELLULAIRE

*Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI*

## INTRODUCTION :

- Ce terme s'applique dans les réactions immunitaires dans lesquelles les Ac n'ont qu'un rôle accessoire.
- Cependant, en dehors des modèles stimulant presque exclusivement les lymphocytes T (HSR, cytotoxicité) ou les cellules B (productrices d'Ac contre des Ag T indépendants), la plupart des réponses immunitaires impliquent une coopération cellulaire.
- Les cellules sont nécessaires au déclenchement de la réponse immunitaire.
- Les Ac peuvent modifier la réponse cellulaire.
- Les lymphocytes T sont les médiateurs de l'immunité cellulaire. On peut les répartir en 3 populations :
  - \* lymphocytes T effecteurs : cytotoxiques : Ly T tueurs.
  - \* lymphocytes T auxillaires : helper.
  - \* lymphocytes T supresseurs : rôle régulateur.
- Le rejet d'allogreffe, et la réaction d'HSR sont 2 exemples De RI à médiation cellulaire.
- Cette réponse se déroule en plusieurs étapes.

## PRESENTATION ET RECONNAISSANCE DE L'ANTIGENE :

- Les lymphocytes T :
  - \* Ils ne se lient pas à l'Ag libre et ne le reconnaissent qu'en association avec les produits du CMH, exprimés à la surface des cellules.
  - \* Cette reconnaissance se fait par l'intermédiaire du TCR : récepteur spécifique pour l'Ag, constitué de 2 sous unités polypeptidiques, formées de régions constantes et variables, codés par des gènes différents, dont l'organisation est similaire à celle des gènes des Ig.
  - \* Le TCR est étroitement associé à la surface du lymphocyte T avec la molécule CD3.
- Les lymphocytes TCD8+ (cytotoxique) reconnaissent l'Ag en association avec les produits de classe I du CMH, qui sont exprimés à la surface de toutes les cellules musclées.
- Les lymphocytes TCD4+ (helper) reconnaissent l'Ag en association avec les produits de classe II du CMH qui sont exprimés à la surface des cellules : lymphocytes B, macrophages, monocytes et Ly T activés.

### Les cellules présentatrices de l'Ag :

- Les lymphocytes B et T helper : CD4+ ne reconnaissent l'Ag que s'il est présenté en association avec les produits classe II du CMH, sur les cellules présentatrices d'Ag (CPA) = monocytes, macrophages essentiellement et les cellules dendritiques folliculaires (gg, rate) et les cellules de langerhans épidermiques.
- L'Ag va d'abord être manipulé par les cellules : Processing càd ingestion de l'Ag, puis dégradation de l'Ag, puis expression à la surface des CPA sous forme de motifs très immunogéniques.
- Simultanément, la CPA produit le TNF $\alpha$  et l'IL1 qui agit comme cofacteur de stimulation pour la cellule T.
- L'IL1 est une glycoprotéine qui :
  - \* Est costimulateur de la présentation.
  - \* Induit la synthèse d'IL2 par les lymphocytes T activés : CD4.
  - \* Active les lymphocytes B.
  - \* Effet pyrogène = fièvre.

## **ACTIVATION LYMPHOCYTAIRE :**

- La présentation de l'Ag, avec la production d'IL1 par les CPA, induit la production d'IL-2 par les L.T CD4+activés.IL-2 induit la prolifération des cellules T helper (boucle d'amplification et rétroactivation).
- Ses autres actions :
  - \* Participation à l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et des lymphocytes B.
  - \* Augmentation de l'activité NK (Natural killer).
  - \* Induction de la production d'autres cytokines : interleukines, interféron  $\gamma$ , fact. croissance, ...etc.
- Les cellules T prolifèrent sous l'influence de l'IL-2, et se différencient en cellules effectrices= L.T cytotoxiques, ou régulatrices : auxiliaires, suppresseurs spécifiques de l'Ag, car ces cellules forment un clone. Elle ne sont activées et ne prolifèrent qu'après sélection clonale induite par l'Ag et les produits du CMH.
- De plus, certains descendants du clone deviennent des cellules mémoires.
- Les cellules T produisent différents facteurs solubles= les lymphokines qui vont agir sur différents types cellulaires (la multiplication des cellules T = expansion clonale).

## **PHASE EFFECTRICE DE LA REPOSE CELLULAIRE :**

### **I- Rôle des lymphocytes T helper= auxiliaires activés : CD4**

- Ce sont des cellules « régulatrices », dont la fonction est de « stimuler chimiquement ou directement la prolifération d'autres lymphocytes B et T ».
- Ils libèrent des lymphokines qui ont un rôle de recrutement pour d'autres cellules immunitaires.
- Ils peuvent entrer en interaction directe avec les lymphocytes B, qui leur présentent l'Ag en association avec des produits classe II du CMH.
- Elles jouent un rôle central dans l'HSR :

\* L'HSR se manifeste lorsqu'un « Ag phagocyté par un macrophage, mais pas éliminé, est réintroduit dans l'organisme ». Les L.T CD4+ déjà sensibilisés réagissant en libérant les cytokines suivantes :

- Facteur chimiotactiques= afflux de monocytes et de polynucléaires.
- Facteur augmentant la perméabilité vasculaire= favorise la marginalisation.
- Facteurs activateurs du macrophage : interféron  $\gamma$  et inhibiteurs de sa migration= MIF.

\* Le macrophage a lui aussi un rôle central dans l'HSR :

- Inflammation et fièvre : IL1, PG.
- Activité microbicide : H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, lysosome..
- Réorganisation et réparation tissulaire : collagénase, élastase..
- Dommages tissulaires : H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>- Hydrolases.

- L'HSR intervient dans l'immunisation contre les virus ou des parasites intra cellulaires, la résistance au cancer et la rejet de greffons étrangers.
- Elle est particulièrement efficace contre certaines bactéries intracellulaires comme les salmonelles et certaines levures.
- L'exemple le plus connu est celui de l'IDR à la tuberculine.

### **II- Rôle des lymphocytes T cytotoxiques= cytotoxicité T dépendante :**

- L'IL2 induit la prolifération et la différenciation des précurseurs des L.T cytotoxiques (CD8+), spécifiques d'un Ag= (expansion clonale).

- Les L.T.CD8+ vont se lier aux cellules cibles qui expriment à leur surface l'Ag en association avec les produits de classe I du CMH= restriction de la lyse en classe I. Puis, les granules du lymphocyte libèrent la perforine, qui s'insère dans la mb. plasmique de la cellule cible. Ensuite le lymphocyte se détache et recherche d'autres proies. Enfin, un peu plus tard, les molécules de perforine se polymérisent dans la membrane cellulaire et forment des pores transmembranaires → lyse.

- La cytotoxicité T dépendante intervient dans l'immunité antivirale, le rejet des greffes. Elle a également pour cibles les cellules cancéreuses, les cellules infectées par certaines bactéries intracellulaires (B.K) et par des parasites.

- En outre, le L.T cytotoxique est source de nombreuses lymphokines.

\* MAF= active les macrophages.

\* MIF= inhibe leur migration.

\* Interféron.

\* TF : transformation : mobilise les lymphocytes non sensibilisés, leur confère les mêmes caractéristiques que les LT cytotoxiques sensibilisés.

\* TNF et autres.

### **III- Les lymphocytes T suppresseurs (CD8+) :**

- Ils interviennent dans la régulation de la RI vis à vis de l'Ag, en libérant des lymphokines qui inhibent l'activité des L B et T.

- Leur rôle est ainsi essentiel pour diminuer et finalement arrêter la RI lorsque l'Ag est inactivé et détruit.

- Ils jouent également un rôle important dans la prévention des réactions auto-immunes, et leur dysfonctionnement peut provoquer certains déficits immunitaires.

### **IV- Cytotoxicité indépendante des lymphocytes T cytotoxiques :**

- Elle est sous la dépendance de cellules non spécifiques de l'Ag qui prolifèrent simultanément avec les cellules effectrices et jouent un rôle essentiel dans la lyse des cellules cibles.

- Ces cellules sont appelées « lymphocytes nuls » car n'appartiennent ni aux B ni aux T.

#### **A- Cytotoxicité des cellules NK :** indépendante des Ac.

- Elles ressemblent aux grands lymphocytes granuleux.

- Elles ont une activité cytologique spontanée sur les cellules infectées par les virus et les cellules tumorales, en l'absence d'Ac.

- Leur mécanisme d'action procède par la libération d'enzymes cytolytiques (perforine).

#### **B- Cytotoxicité des cellules K :** dépendante des Ac ADCC.

- Elles possèdent un récepteur pour le fragment Fc de IgG : FcγR.

- Elles peuvent ainsi fixer et lyser des cellules cibles recouvertes d'Ac.

- La ADCC est partagée entre les cellules killer, les monocytes et les macrophages.

#### **C- Cellules LAK :** Lymphokine Activated killer

- Lyse non spécifique, secondaire à l'activation par les cytokines produites de manière spécifique.

### **V- Autres cellules non spécifiques :**

#### **A- Rôle fondamentale des macrophages :**

- A la fois dans le déclenchement de la RI spécifique en tant que CPA,

- Et dans l'inflammation, à la phase effectrice de l'immunité antitumorale et antimicrobienne non spécifique, grâce à ses propriétés de phagocytose et de bactéricidie et par production de nombreuses enzymes et autres : H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, collagénases, élastases, TNF, peroxydases et lysosomes, ...etc.

#### **B- Rôle des PNN :**

- Il a essentiellement une activité antibactérienne qu'il assure grâce aux propriétés :

\* Mobilité : diapédèse.

\* Bactéricidie : des produits phagocytés grâce aux peroxydases.

\* Digestion : de la bactérie tuée par des hydrolases contenus dans les lysosomes.

## **EXPLORATION :**

- NFS.
- Etude du pouls des lymphocytes T.
- IDR à la tuberculine : + : contact antérieur avec l'AG : infection ou vaccination.  
- : absence de contact ou anergie (sarcoïdose).
- Analyse des sous populations lymphocytaires à l'aide d'Ac monoclonaux spécifiques qui déterminent les CD des Ag de surface.

\*  
\*\*